



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2012/2013

André Filipe do Nascimento e Terras Alexandre

Manifestações cardiovasculares das doenças hereditárias do tecido conjuntivo:

Síndrome de Marfan e Síndrome de Ehlers-Danlos

março, 2013

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

André Filipe do Nascimento e Terras Alexandre
Manifestações cardiovasculares das doenças hereditárias do tecido conjuntivo:
Síndrome de Marfan e Síndrome de Ehlers-Danlos

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cardiologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Manuel Vaz da Silva

Trabalho organizado de acordo com as normas da

Revista Portuguesa de Cardiologia

março, 2013

FMUP

Eu, André Filipe do Nascimento e Terras Alexandre, abaixo assinado, nº mecanográfico 070801039, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15 / 03 / 2013

Assinatura: André Filipe do Nascimento e Terras Alexandre

Nome: André Filipe do Nascimento e Terras Alexandre

Email: afntalexandre@gmail.com

Título da Monografia: Manifestações cardiovasculares das doenças hereditárias do tecido conjuntivo: Síndrome de Marfan e Síndrome de Ehlers-Danlos

Orientador: Dr. Manuel Vaz da Silva

Ano de conclusão: 2013

Designação da área do projeto: Cardiologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15 / 03 / 2013

Assinatura: André Filipe do Nascimento e Terras Alexandre

Manifestações cardiovasculares das doenças hereditárias do tecido conjuntivo:

Síndrome de Marfan e Síndrome de Ehlers-Danlos

Cardiovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: Marfan

Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome

André Filipe do Nascimento e Terras Alexandre

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro Hospitalar de São João

Porto, Portugal

Correspondência para: Casa da Vinha, Rua das Paredes, nº1. 5300-701, Nogueira (Bragança)

Contacto: (+351) 918936084

Email: afntalexandre@gmail.com

Resumo

O Síndrome de Marfan é uma doença hereditária do tecido conjuntivo causada principalmente por uma mutação no gene codificador da fibrilina-1, com uma prevalência estimada de 1-2 para 10.000 indivíduos.

O diagnóstico é clínico e baseia-se nos critérios de Ghent revistos. Os tecidos cardiovascular, esquelético e ocular são os mais afetados. As manifestações cardiovasculares são as principais responsáveis pela morbimortalidade, incluindo a dilatação da aorta, que pode levar a disseção ou rotura. O diagnóstico precoce é fundamental. O risco elevado de mortalidade de causa cardiovascular pode ser controlado com mudanças no estilo de vida, terapêutica farmacológica e cirurgia de reparação da raiz da aorta.

O Síndrome de Ehlers-Danlos vascular é uma doença de transmissão autossômica dominante causada por uma mutação no gene do procolagénio tipo III. O doente é propenso a rupturas arterial, intestinal ou uterina. A ruptura arterial é a causa de morte mais comum.

O diagnóstico do Síndrome de Ehlers-Danlos vascular baseia-se na clínica e na história familiar da doença, mas a identificação da mutação é essencial. A imagiologia não-invasiva é um instrumento importante de acompanhamento, possibilitando a vigilância de aneurismas ou disseções vasculares. A utilização de exames invasivos é, geralmente, contra-indicada.

A abordagem dos doentes com Síndrome de Ehlers-Danlos vascular passa pela deteção precoce de complicações e por terapêutica sintomática. O tratamento cirúrgico das complicações é controverso. As mulheres grávidas exibem alto risco de rutura uterina e outras complicações e devem ser seguidas em centros especializados.

Palavras-chave: Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehlers-Danlos, Fibrilina-1, TGF- β , Procolagénio tipo III

Abstract

Marfan Syndrome is an inherited disease of the connective tissue mainly caused by a mutation in the gene encoding fibrillin-1, with an estimated prevalence of 1-2 per 10.000 individuals.

The diagnosis is clinical and based on the revised Ghent nosology. Cardiovascular, skeletal and ocular tissues are most affected. Cardiovascular features are the main cause of morbidity and mortality, including dilation of the aorta, which can lead to aortic dissection or rupture. Early diagnosis is essential. The high risk of mortality from cardiovascular causes can be controlled with lifestyle changes, drug therapy and surgical repair of the aortic root.

Vascular Ehlers-Danlos Syndrome is an autosomal dominant disease caused by a mutation in the gene for type III procollagen. The patient is prone to arterial rupture, intestinal or uterine. The arterial rupture is the most common cause of death.

The diagnosis of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome is based on clinical features and family history of the disease, but identifying the mutation is essential. Noninvasive imaging is an important tool for monitoring these patients, allowing surveillance of vascular aneurysms or dissections. The use of invasive tests is generally contraindicated.

Management of patients with Vascular Ehlers-Danlos Syndrome is based on early detection of complications and symptomatic therapy. Surgical treatment of complications is controversial. Pregnant women have high risk of uterine rupture and other complications and should be followed in specialized centers.

Key words: Marfan Syndrome, Ehlers-Danlos Syndrome, Fibrillin-1, TGF- β , Procollagen type III

Lista de Abreviaturas/Acrónimos

ARAs - antagonistas do receptor AT₁ da angiotensina II

COL3A1 - gene que codifica o procolagénio tipo III

EGF - factor de crescimento epidérmico

ETT - ecocardiografia transtorácica

FBN-1 - gene que codifica a fibrilina-1

FBN-2 - gene que codifica a fibrilina-2

IECAs - inibidores da enzima de conversão da angiotensina

MMP-2 - metaloproteinase da matriz-2

MMP-9 - metaloproteinase da matriz-9

RM - ressonância magnética

RNAi - interferência no RNA

SED - síndrome de ehlers-danlos

SEDv - síndrome de ehlers-danlos vascular

SMF - síndrome de marfan

TC – tomografia computadorizada

TGF- β - *transforming growth factor* beta

Índice

Introdução.....	6
Materiais e Métodos.....	8
Síndrome de Marfan.....	8
Epidemiologia.....	8
Genética Molecular e Fisiopatologia.....	9
Manifestações Clínicas e Critérios de Diagnóstico.....	11
Manifestações Cardiovasculares.....	12
Avaliação Clínica.....	13
Tratamento.....	15
Terapêuticas Futuras.....	18
Gravidez e Aconselhamento Genético.....	18
Síndrome de Ehlers-Danlos.....	19
Epidemiologia.....	20
Genética Molecular e Fisiopatologia.....	21
Manifestações Clínicas e Critérios de Diagnóstico.....	22
Manifestações Cardiovasculares.....	22
Avaliação Clínica.....	24
Tratamento.....	25
Terapêuticas Futuras.....	26
Gravidez e aconselhamento genético.....	27
Conclusão.....	28
Agradecimentos.....	30
Bibliografia.....	31
Anexo.....	35
Normas da Revista Portuguesa de Cardiologia.....	35
Apêndice.....	37
Lista de Figuras.....	37
Lista de Tabelas.....	40

Introdução

Em 1955, Victor A. McKusick definiu 5 condições que seriam resultado de alterações estruturais ou metabólicas da matriz extracelular, referindo-se a elas como doenças hereditárias do tecido conjuntivo. Dentro deste grupo englobou o Síndrome de Marfan, o Síndrome de Ehlers-Danlos, a Osteogenesis Imperfecta, o Pseudoxantoma Elasticum e o Síndrome de Hurler.¹ Desde essa data, várias outras condições que envolvem o tecido conjuntivo foram aprofundadas e sendo alvo de estudo, nomeadamente o Síndrome de Loeys-Dietz, a Homocistinúria ou o Síndrome de Noonan, exibindo algumas características clínicas em comum, como o envolvimento da aorta como a sede de algumas das complicações mais temidas destas patologias.

Neste artigo apenas serão abordadas as doenças do tecido conjuntivo hereditárias, nomeadamente os Síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos, em virtude da maior atenção que lhes tem sido dedicada nas últimas décadas, assim como pelo facto de serem relativamente frequentes dentro deste tipo de patologias, terem os critérios de diagnóstico mais bem definidos e possuírem uma abordagem terapêutica traçada. As doenças do tecido conjuntivo do tipo autoimune (Lúpus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, Esclerodermia, Artrite Reumatoide, Dermatomiosite ou Polimiosite) não serão consideradas nesta revisão.

O Síndrome de Marfan (SMF) é uma doença hereditária do tecido conjuntivo causada principalmente por uma mutação no gene da fibrilina-1 (FBN-1), embora ocasionalmente possa ser causada por uma mutação nos genes TGFBR1 ou 2. É uma doença autossómica dominante caracterizada por envolvimento sistémico, afetando predominantemente os sistemas ocular, esquelético e cardiovascular.² Foi primariamente descrito em 1896 por Antoine Bernard-Jean Marfan e, embora tradicionalmente fosse considerado como resultante de um defeito estrutural do tecido conjuntivo, nomeadamente da matriz extracelular, a ideia da sua patogénese tem vindo a sofrer alterações dramáticas. Na última década demonstrou-se que a desregulação da sinalização do TGF- β

(*transforming growth factor* beta) no pulmão, na válvula mitral e no tecido aórtico de modelos de ratinhos com SMF estaria implicada na sua patogenia molecular ³, o que possibilitou a criação de uma nova abordagem farmacológica para o tratamento deste síndrome.

O Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) engloba várias doenças hereditárias do tecido conjuntivo, geralmente caracterizadas por hiperelasticidade e fragilidade da pele e hipermobilidade das articulações. De acordo com a atual classificação, são descritos 6 tipos distintos de SED, com hereditariedade, defeitos bioquímicos e prognósticos diferentes: clássico; hipermobilidade; vascular; cifoescoliose; artrocalasia; dermatosparaxis.⁴ Ao tipo vascular do SED (SEDv) (anteriormente conhecido com SED tipo IV) será dada particular ênfase nesta revisão, não só pela maior quantidade de bibliografia disponível, mas também por ser a forma da doença com as complicações mais severas, requerendo, por isso, um especial cuidado na sua detecção e vigilância. O SEDv é uma doença autossômica dominante rara causada por uma mutação no gene do procolagénio tipo III (COL3A1).⁴ Este defeito torna o indivíduo propenso a ruturas arterial, intestinal ou uterina, espontâneas, em virtude da excessiva fragilidade tecidual, com risco de morte súbita, o que torna o tratamento desta condição extremamente difícil, com probabilidade de hemorragia severa e deiscência anastomótica associada a cirurgia, ou mesmo risco elevado de complicações associadas a procedimentos invasivos, tais como angiografia.⁵

Várias são as doenças do tecido conjuntivo hereditárias que podem afetar mais ou menos intensamente o aparelho cardiovascular, nomeadamente a artéria aorta ascendente. A tabela nº1 refere as doenças que afetam o sistema cardiovascular e que configuram diagnósticos diferenciais com os Síndromes de Marfan ou Ehlers-Danlos.

Este artigo de revisão pretende relevar os aspetos mais importantes da genética e biologia molecular relativos ao SMF e SED (dentro deste, dando particular ênfase ao SEDv), assim como os critérios de diagnóstico, manifestações clínicas e a orientação terapêutica dos mesmos, salientando as complicações cardiovasculares e sua abordagem.

Material e Métodos

A presente monografia foi feita com base numa pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *ISI Web of Science*. A pesquisa foi feita com diferentes combinações de termos *MeSH* (Marfan Syndrome, Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Ehlers-Danlos Syndrome, Cardiovascular Involvement, TGF Beta, Profilatic Aortic Root Replacement, Pregnancy, Ghent Criteria, Beta Blockers), com procura por nomes de autores e artigos, sem restrição por tipo de artigo ou ano de publicação.

Síndrome de Marfan

- **Epidemiologia**

O SMF é uma das doenças hereditárias do tecido conjuntivo mais comuns. A sua verdadeira incidência é difícil de determinar devido ao facto de algumas das suas manifestações apenas se evidenciarem com a idade, serem comuns à população geral e também devido a mudanças nos critérios de diagnóstico nos últimos 20 anos, o que levou a que algumas condições deixassem de ser consideradas SMF e passarem a constituir uma entidade independente. A prevalência estimada é de 1-2 para 10.000 indivíduos, afectando ambos os sexos de igual modo.⁶ A história familiar de SMF é muito frequente, embora cerca de 27% dos casos se devam a mutações *de novo*.⁷

Antes de 1970, o alargamento da raiz da aorta (principalmente aneurisma da aorta ascendente) era a principal causa de morte precoce nos doentes com SMF. Nos últimos 30 anos, a esperança média de vida aumentou em cerca de 30 anos nestes doentes, passando para cerca de 70 anos⁸, em virtude da terapêutica médica e da monitorização do diâmetro da raiz da aorta, possibilitando a sua substituição.

- **Genética molecular e fisiopatologia**

O SMF é uma doença que se transmite fundamentalmente de forma autossômica dominante, caracterizada por elevada penetrância (praticamente todos os portadores desenvolvem a doença), apresentando um elevado grau de heterogeneidade entre famílias e mesmo dentro da mesma família.⁹

A maioria dos indivíduos com SMF apresenta uma mutação no gene que codifica a fibrilina-1 (FBN-1).¹⁰ Este é um gene com 65 exons, localizado no cromossoma 15 (15q-21.1). A fibrilina-1 é uma glicoproteína distribuída pelos tecidos elástico e não-elástico, com funções regulatórias e estruturais na matriz extracelular. Os seus monómeros associam-se e formam microfibrilas, que, por sua vez, formam as fibras elásticas.

Até à data, foram identificadas mais de 1000 mutações distribuídas por todo o gene, apesar de, quando localizadas nos exões 24-32, condicionarem um fenótipo mais severo, podendo originar as formas neonatais do SMF, geralmente resultantes de mutações *de novo* e com uma esperança média de vida geralmente inferior a 1 ano. Os efeitos descritos ao nível proteico são vários, de entre os quais alteração da estrutura secundária, secreção atrasada e aumento de susceptibilidade a proteases.¹¹

A maior parte das mutações são *missense* (cerca de 2/3 de todas as mutações no FBN-1), alterando um único aminoácido da proteína. As fibrilinas mutantes têm uma ação dominante negativa, interagindo com as não-mutadas e retardando a sua secreção ou são incorporadas na matriz, perturbando a sua organização geral. As microfibrilas tornam-se, desta forma, suscetíveis à ação de proteases ou menos resistentes a forças mecânicas. As mutações *nonsense*, que originam codões prematuros, formam proteínas que parecem não prejudicar a função das fibrilas normais, produzindo um fenótipo menos agressivo. As mutações *null* resultam em incapacidade de produzir fibrilina por um dos alelos, acarretando um fenótipo ainda menos agressivo. Por último, as mutações *exons skipping*, por defeitos durante o *splicing* molecular, parecem ter um quadro mais severo.¹²

Em menos de 10% dos indivíduos com fenótipo típico de SMF, não é identificada nenhuma mutação no FBN-1, mas no gene que codifica o recetor *transforming growth factor* beta (TGF- β)

(TGFBR). O TGFBR é um heterodímero que envolve a união entre as subunidades I e II (codificadas pelos genes TGFBR1 e TGFBR2, respetivamente). Até à data, foram identificadas mutações no gene TGFBR2, condicionando SMF e outros fenótipos relacionados, mas distintos, como o Síndrome de Loeys-Dietz.¹³ Também foram identificadas mutações envolvendo a fibrilina-2, um produto do gene FBN-2 (localizado no cromossoma 5), estando associadas a um fenótipo diferente do SMF (Aracnodactilia contratural congénita).

Os doentes com SMF mostram sinais de aumento da biodisponibilidade do TGF- β , uma citocina responsável pela homeostasia da matriz extracelular, participando na regulação de processos de apoptose, proliferação e diferenciação celular. A descoberta deste facto constituiu um importante avanço a nível terapêutico, na medida em que a inibição do TGF- β pode atenuar as manifestações clínicas da doença.¹⁴ Habashi *et al.*¹⁵ demonstraram que o aneurisma aórtico num modelo de ratinhos com SMF, associado a aumento da sinalização TGF- β , pode ser prevenido com antagonistas TGF- β , tais como anticorpos anti-TGF- β ou o Losartan, um bloqueador dos recetores AT1 da angiotensina II. De igual modo, o antagonismo AT1 também reverteu parcialmente manifestações não-cardiovasculares do SMF, nomeadamente a septação alveolar pulmonar incompleta. Este efeito não foi devido às alterações hemodinâmicas visto que esses benefícios não foram observados com um bloqueador β .¹⁵

Em condições normais, as microfibrilas ligam-se ao grande complexo latente de TGF- β , formado pelo TGF- β , pelo peptídeo latente associado e por um de três proteínas latentes de ligação ao TGF- β . Supõe-se que esta interação suprima a libertação de TGF- β ativo. No SMF, com a quantidade de microfibrilas reduzida, a matriz não é capaz de sequestrar o complexo latente, o que leva a ativação do TGF- β , que interage com o receptor celular, fosforilando as proteínas Smad (R-Smad 2 e 3), que se ligam ao Smad 4 e, no núcleo, em combinação com factores de transcrição, levam ao aumento da expressão de metaloproteinases da matriz (MMP-2 e MMP-9), que conduz a fenómenos exagerados de elastólise.¹⁶ As consequências fenotípicas incluem prolapso da válvula mitral, aneurisma aórtico e miopatia do músculo esquelético (figura nº1).

- **Manifestações clínicas e diagnóstico**

O SMF afeta tipicamente os tecidos cardiovascular, esquelético e ocular. Outros tecidos, como o muscular, o pulmonar, a pele, e o adiposo ou a dura mater também podem ser atingidos. Como já foi referido, a sua expressão fenotípica é variável. Contudo, é possível referir as principais e mais prevalentes características deste síndrome como sendo: a nível ocular, miopia severa de instalação precoce e ectopia do cristalino; a nível ósseo, deformidade anterior da caixa torácica (*pectus carinatum*: mais específico), escoliose, aracnodactilia (com sinal do polegar e do pulso presentes), diminuição do *ratio* entre os segmentos superior e inferior do corpo; a nível cardiovascular, aneurisma da raiz da aorta, disseção da aorta e prolapso da válvula mitral; a nível craniofacial, uma face longa e estreita e hipoplasia malar; e ectasia dural.¹⁷

Os critérios (apertados) para fazer o diagnóstico do SMF (critérios de Ghent) foram propostos em 1996, baseando-se na identificação de critérios major e minor ao nível dos sistemas esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar e da dura mater, sendo que apenas os 3 primeiros poderiam associar-se a critérios major.¹⁸ Todavia, com o passar do tempo, várias limitações foram sendo apontadas a estes critérios, tais como validação insuficiente, impossibilidade de aplicação em crianças e necessidade de uma avaliação especializada e dispendiosa.¹⁹

Desta forma, em 2010 surgiram os critérios de Ghent revistos, que dão um maior peso à dilatação/disseção da raiz da aorta e para a ectopia do cristalino como as manifestações principais do SMF, dando também destaque à importância do teste genético para mutações do FBN-1.¹⁹ As tabelas nº2 e nº3 apresentam os critérios da Nosologia de Ghent revistos.

A aplicação destes critérios de diagnóstico em indivíduos com menos de 20 anos de idade (em especial com doença esporádica) requer atenção especial, dado que podem ainda surgir várias características marfanóides com o passar do tempo. Assim, os critérios de Ghent revistos propõem as seguintes categorias para indivíduos com menos de 20 anos de idade com características típicas do SMF, mas que não cumprem os critérios de diagnóstico:

- “Doença do tecido conjuntivo não específica” se o score sistémico é < 7 e/ou o diâmetro da raiz da aorta é borderline ($Z < 3$) na ausência de mutação do FBN-1;
- “Potencial SMF” quando uma mutação do FBN-1 é identificada num caso esporádico ou familiar, mas quando o Z score é < 3 .

Manifestações cardiovasculares:

As manifestações cardiovasculares são a causa mais importante de morbimortalidade nos doentes com SMF e incluem a dilatação da aorta ascendente, a dilatação proximal da artéria pulmonar, o espessamento e prolapso de uma ou ambas as válvulas auriculoventriculares, a calcificação anular da válvula mitral e (raramente) cardiomiopatia dilatada (possivelmente devido à perda da proteína fibrilina-1 dos ventrículos).⁷ Apesar de a mais prevalente e mais precoce ser o prolapso da válvula mitral, a patologia aórtica tem, naturalmente, um maior impacto no prognóstico, sendo a disseção aórtica a complicação mais severa. Não foi identificado um padrão de envolvimento aórtico específico que permitisse diferenciar os doentes com mutação do FBN-1 daqueles com mutação do TGFBR2 e TGFBR1. Em ambos os grupos, os diâmetros aórticos são máximos ao nível dos seios de Valsalva e a cirurgia da aorta ascendente é realizada com igual frequência²⁰, embora haja dados que apontem para uma maior gravidade de consequências vasculares no último grupo, com disseções aórticas em idades mais precoces e aneurismas em locais mais distantes da raiz da aorta.²¹

O aumento da esperança média de vida nos doentes com SMF levou a um aumento da taxa de complicações aórticas, nomeadamente disseção aórtica. Nestes doentes, a aorta ascendente é afetada em cerca de 2/3 dos casos e é o local de maior número de complicações no *follow-up*. Em doentes com disseção limitada à aorta descendente, esta pode ocorrer sem dilatação prévia da raiz da aorta. Embora a aorta ascendente seja afetada em primeiro lugar, toda a aorta é anormal nos pacientes com SMF, demonstrando propriedades elásticas anormais.²² As primeiras alterações histológicas detetadas nos doentes com dilatação da aorta são a degeneração da camada medial, com fragmentação, perda da

organização e perda elasticidade. A microscopia eletrônica mostra ainda alterações ao nível das células musculares lisas, com espessamento da membrana basal e anomalias na estrutura das fibras de colagénio.⁷ A típica localização da dilatação na raiz da aorta é explicada pela elevada concentração de fibras elásticas (cujas organização envolve a fibrilina-1) e o *stress* da parede ao qual este segmento está sujeito aquando da contração ventricular. Perante uma disseção aórtica aguda, os doentes experimentam uma dor torácica lancinante com irradiação pelo trajeto da dissecação. A dor inicia-se frequentemente na raiz da aorta, permanecendo na aorta ascendente (tipo A de Stanford ou tipo II de DeBakey) ou propagando-se pela aorta descendente (tipo I de DeBakey). O mecanismo de morte mais frequente inclui a rutura da aorta para o espaço pericárdico com tamponamento cardíaco.²³ O risco de disseção aórtica é maior quando o diâmetro da mesma ao nível do seio de Valsalva excede 5cm, quando a dilatação aórtica é extensa ao longo do vaso, quando o grau de dilatação excede 1,5 mm por ano e quando existe história familiar de dissecação aórtica.²⁴

Relativamente ao prolapso da válvula mitral, verifica-se em 50-80% dos doentes com SMF (sendo que na população geral esta prevalência é de 2%).²³ Embora o prolapso do folheto posterior seja o mais comum nas duas condições, os doentes com SMF têm risco aumentado de prolapso do folheto anterior, ou mesmo dos 2 folhetos. O prolapso da válvula mitral pode levar a fenómenos de regurgitação, podendo condicionar insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar nos primeiros anos de vida (uma importante causa de mortalidade em doentes com SMF neonatal). Esta regurgitação mitral é mais precoce relativamente à regurgitação aórtica decorrente da dilatação da respetiva raiz. Contudo, os folhetos da válvula aórtica são, geralmente, normais.²³ A tabela nº4 sistematiza as manifestações cardiovasculares do Síndrome de Marfan.

- **Avaliação clínica**

Tendo em conta que o SMF é uma patologia multissistémica, todos os doentes devem realizar uma avaliação multidisciplinar, começando pela averiguação da história familiar. Para além disso,

deve ser feito um exame físico extenso, com avaliação dos principais sistemas afetados. Neste artigo será tratada apenas a abordagem do sistema cardiovascular.

Avaliação do sistema cardiovascular

O principal meio de diagnóstico que possibilita comprovar o envolvimento cardiovascular em doentes com SMF é a Ecocardiografia Transtorácica (ETT). A medição dos diâmetros aórticos deve ser feita ao nível do anel da válvula aórtica, dos seios de Valsalva, da junção sinotubular e na porção tubular da aorta ascendente, tendo o cuidado de medir perpendicularmente para evitar sobrestimação dos valores. Estes devem, então, ser comparados com os registos normalizados tendo em conta a idade e a superfície corporal. A dilatação aórtica é definida como um diâmetro superior à média mais 2 desvios-padrão (Z score > 2).²⁵ Contudo, a relação altura/diâmetro aórtico não é linear em indivíduos com altura acima do percentil 95, tendendo a curva para o achatamento, pelo que, se a linearidade for assumida nestes doentes, pode-se estar a sobrestimar o que pode ser considerado normal.²⁶

Não se verifica um padrão de envolvimento aórtico específico que possa diferenciar os doentes com mutação do FBN-1 e com mutação do TGFBR2. Em ambos os grupos o diâmetro é máximo ao nível dos seios de Valsalva.²⁰

Após a ETT realizada aquando do diagnóstico, os doentes com SMF devem realizar ETT subsequentes 6 meses depois, com o objetivo de avaliar a evolução nesse espaço de tempo. Em adultos, caso o diâmetro aórtico seja considerado estável ao longo do tempo e seja inferior a 45 mm, a ETT pode ser realizada anualmente. Se o diâmetro for superior a 45 mm ou aumentar mais de 0,5 cm num ano, devem ser realizadas ETT mais frequentemente e deve ser equacionada a possibilidade de cirurgia.²⁷ No caso das crianças, caso o diâmetro aórtico aumente proporcionalmente à superfície corporal, as ETT devem ser realizadas anualmente, caso contrário bianualmente.²⁸

- **Tratamento**

A abordagem clássica do doente com SMF envolve os seguintes aspetos: 1) aconselhamento acerca de modificações a adotar no estilo de vida, nomeadamente restrição de exercício físico; 2) profilaxia da endocardite; 3) manutenção da avaliação imagiológica da aorta; 4) medicação para proteção vascular (β -bloqueador) e 5) substituição profilática da raiz da aorta.²⁹

De um modo geral, os doentes com SMF devem ser aconselhados a evitar a prática de desporto estático de alta intensidade, podendo proceder à prática de exercício físico dinâmico de baixa intensidade. Desportos de contacto não são encorajados, para proteção da aorta e do cristalino.²⁴

Relativamente à profilaxia da endocardite, apesar de alguma controvérsia entre estudos, é aconselhada a todos os doentes que tenham regurgitação valvular.³⁰

No que respeita à medicação para proteção da aorta, constituindo esta a base terapêutica dos doentes com SMF, parte-se do pressuposto que a redução do impulso de ejeção sistólico através da administração de β -bloqueadores pode reduzir o risco de disseção, através dos seus efeitos inotrópico e cronotrópico negativos. Apesar da heterogeneidade de resposta a esta terapia, está demonstrado o aumento da sobrevida e a diminuição da taxa de complicações, incluindo disseção aórtica, nos grupos de tratamento com propranolol relativamente aos grupos de controlo.³¹ Assim, está recomendado o tratamento prolongado/“vitalício”, devendo ser iniciado o mais depressa possível, independentemente do diâmetro aórtico. Todavia, o crescimento do diâmetro aórtico continua a ocorrer com a administração de β -bloqueadores, pelo que o doente pode necessitar, mesmo assim, de correção cirúrgica. Pensa-se que a pior resposta de alguns doentes possa resultar de uma maior degeneração das fibras elásticas, quer por uma mutação mais severa ou por doença mais avançada.²⁴

Embora o propranolol tenha sido o primeiro β -bloqueador com eficácia demonstrada, outros β -bloqueadores podem ser utilizados de igual forma. O atenolol exibe uma maior duração de ação, o que pode constituir uma vantagem em virtude do menor número de tomas e consequente superior adesão à terapêutica. No entanto, existe evidência de potenciais efeitos teratogénicos quando usado na grávida,

nomeadamente restrição de crescimento intrauterino.²⁷ Dado que tanto o labetalol como o metoprolol não possuem riscos para o feto, o uso de atenolol deve ser restrito aos casos em que os restantes β -bloqueadores não possam ser usados.²⁷

Nos últimos anos colocou-se a hipótese do envolvimento do sistema renina-angiotensina na patogénese da dilatação aórtica no SMF, surgindo os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas do recetor AT_1 da angiotensina II (ARAs) como alternativas possíveis ao tratamento com β -bloqueadores.³² O efeito benéfico dos IECAs seria atribuído a uma redução da pressão arterial (em especial central) e a uma redução da rigidez da parede aórtica, enquanto que o efeito dos ARAs seria resultante da diminuição dos níveis de TGF- β , consequentemente interferindo com alguns dos processos envolvidos na patogénese do SMF.³² Apesar do tratamento com IECAs poder conferir uma proteção adicional ao tratamento com ARAs via um mecanismo independente do TGF- β , estes dados não foram confirmados, sendo necessários mais estudos para comprovar o seu efeito benéfico. Contudo, em relação aos ARAs, muita atenção tem sido dada ao losartan nos últimos anos e aos seus efeitos de redução da pressão arterial e, em especial, de antagonismo do TGF- β . O mecanismo segundo o qual o bloqueio dos recetores AT_1 pelo losartan antagoniza a sinalização do TGF- β ainda não foi elucidado, mas sabe-se que a sua adição ao tratamento com β -bloqueadores leva a uma redução marcada na velocidade de crescimento dos diâmetros aórticos ao nível dos seios de Valsalva e da junção sinotubular.³²

Assim, tanto os ARAs (preferencialmente o losartan), como os IECAs podem ser alternativas viáveis em doentes intolerantes à terapêutica com β -bloqueadores. Os antagonistas dos canais de cálcio (nomeadamente o verapamil) podem, também, ser uma terapêutica alternativa nestes doentes, embora a comprovação da sua eficácia seja limitada.³³

Nos doentes em que o tratamento médico falha ou quando o diâmetro da raiz da aorta ultrapassa 5cm, a cirurgia profilática deve ser considerada. Numerosos estudos mostram melhores taxas de sobrevida em doentes submetidos a cirurgia profilática comparativamente à cirurgia de emergência (devido a disseção aguda ou hemorragia intramural da aorta ascendente).³⁴ Dos doentes

com síndromes aórticos agudos, apenas 20% sobrevivem até ao bloco operatório e, destes, mais de 10% não sobrevivem ao procedimento.²⁹ Nas crianças não existe consenso relativamente à altura ideal para intervenção profilática³², devendo esta ser, sempre que possível, adiada até à adolescência.²⁹

Assim, as indicações para cirurgia profilática da raiz da aorta em adultos são: diâmetro da raiz da aorta > 50 mm; diâmetro da raiz da aorta > 45-50 mm em doentes com elevado risco de complicações; história familiar de dissecção aórtica; crescimento do diâmetro da raiz da aorta > 10 mm/ano; regurgitação aórtica moderada ou grave; regurgitação mitral grave; previamente a cirurgia cardiovascular *major*; mulheres que planeiam engravidar; *ratio* aórtico > 1,5; *ratio* dos diâmetros da raiz da aorta e da aorta descendente > 2.²⁹

Descrita em 1968, a técnica de Bentall e De Bono foi considerada o procedimento cirúrgico *gold-standard* nos doentes com SMF. Esta técnica associa-se a uma taxa de sobrevida aos 2, 5, 10 e 20 anos de 91, 84, 75 e 59%, respetivamente.³⁵ Sendo uma técnica em que a válvula nativa é retirada juntamente com a aorta ascendente, sendo substituída por uma válvula mecânica, os doentes necessitavam de anti-coagulação e havia risco de endocardite, pelo que surgiram novos procedimentos com vista a colmatar este facto, procurando poupar a válvula nativa, em doentes com escasso envolvimento da mesma. Estes procedimentos poupadores da válvula nativa foram alvo de controvérsia, tendo sido sugerido que a válvula nativa poderia necessitar de posterior substituição cirúrgica.²⁴ Todavia, estudos recentes demonstraram que, nos casos em que a válvula aórtica aparenta uma estrutura normal e recorrendo a cirurgiões experientes, o prognóstico a longo prazo destas técnicas é tão bom como o da técnica de Bentall e De Bono, adicionando o facto de não possuir os riscos inerentes à anti-coagulação.³⁶ Existem duas abordagens que permitem poupar a válvula nativa: a técnica de remodelação (também chamada de David II) e a técnica de reimplantação (David I). No primeiro caso, o enxerto que substitui a aorta é suturado superiormente ao anel aórtico da válvula nativa, enquanto que, na técnica de reimplantação, há excisão do aparelho valvular que é reimplantado no enxerto sendo este último suturado ao trato de ejeção do ventrículo esquerdo. A técnica de reimplantação é preferida nos doentes com SMF uma vez que a válvula implantada é provavelmente

mais resistente que a remodelada. Em ambas as técnicas a mortalidade perioperatória é semelhante à técnica de Bentall e De Bono.³⁷ Assim, as técnicas poupadoras da válvula nativa tornaram-se preferidas mesmo em doentes sem contraindicação para anti-coagulação. Todavia, em doentes com regurgitação aórtica grave ou anomalias nos folhetos valvulares, a técnica de Bentall e De Bono é preferível.³⁸ Entre as complicações possíveis decorrentes da cirurgia de substituição da raiz da aorta encontram-se os aneurismas dos óstios coronários e a dilatação/dissecção do arco aórtico ou da aorta descendente, podendo ser necessária nova intervenção quando o diâmetro da aorta descendente excede 55mm ou quando a progressão do mesmo é superior a 5-10mm/ano.³⁹ A figura nº2 representa as referidas técnicas cirúrgicas.

- **Terapêuticas futuras**

Em modelos experimentais, a doxiciclina, um antibiótico tetracíclico, quando usada em doses inferiores às usadas para tratar infeções, age como um inibidor não específico das metaloproteinases, mais concretamente das MMP-2 e MMP-9, e reduz a fragmentação das fibras elásticas, mantendo a estrutura histológica da parede aórtica. Todavia, este antibiótico ainda não foi testado em doentes com SMF. Existem dados que comprovam a sua eficácia em doentes com aneurisma da aorta abdominal⁴⁰, embora estes não possam ser extrapolados para o SMF, devido ao facto de serem processos com patogénese diferentes. São necessários, portanto, estudos que comprovem o efeito da doxiciclina especificamente na aorta dos doentes com SMF.

- **Gravidez e aconselhamento genético**

O estado hipervolémico/hiperdinâmico verificado numa mulher grávida leva a que o risco de dissecção aórtica esteja aumentado, ocorrendo em cerca de 4,5% das mulheres com SMF, sendo esse risco superior caso o diâmetro da raiz seja maior do que 4 cm no início da gravidez ou aumente rapidamente.⁴¹ É aconselhada uma monitorização apertada do diâmetro aórtico durante a gravidez,

devendo-se optar pela substituição cirúrgica da raiz da aorta ou pela terminação da gravidez caso ultrapasse 5 cm.²⁴ A mulher deve ser fortemente encorajada a não engravidar se o diâmetro da raiz da aorta for superior a 4.5 cm (antes da gravidez), exceto se realizar cirurgia eletiva previamente.

Sendo o SMF uma doença de transmissão autossómica dominante há 50% de probabilidade de um doente transmitir essa mesma condição a um filho, devendo, por isso, ser oferecido aconselhamento genético aos doentes que planeiem constituir família.²⁴ Casais com um membro com SMF podem recorrer a terapias de reprodução assistida (fertilização *in vitro* e diagnóstico genético pré-implantação). Também é possível a realização de diagnóstico pré-natal por biópsia coriônica ou amniocentese, podendo ser considerada uma interrupção voluntária da gravidez (caso se confirme a mutação genética FBN-1).

Síndrome de Ehlers-Danlos

O SED constitui um grupo heterogêneo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo caracterizado por anomalias nas moléculas que constituem e regulam a matriz extracelular, como o colagénio ou as suas enzimas modificadoras, em que as manifestações clínicas clássicas são a hiperextensibilidade da pele, hipermobilidade das articulações, equimoses frequentes e fragilidade generalizada do tecido conjuntivo.⁴² A classificação mais recente (Nosologia de Villefranche 1997) divide o SED em 6 tipos, para as quais estão definidos critérios *major* e *minor*, denominando-as de acordo com os seus principais sinais/sintomas: clássico; hipermobilidade, vascular, cifoesciose, artrocalasia e dermatosparaxis (tabela nº5). Os diferentes subtipos de SED diferem relativamente aos sinais/sintomas principais, ao(s) gene(s) mutado(s) e ao padrão de transmissão. A prevalência do SED é estimada entre 1/10.000 e 1/25.000 indivíduos, sem predisposição étnica.⁴³

Esta revisão incidirá fundamentalmente sobre o tipo vascular do SED (SEDv; tipo IV) uma vez é a forma da doença com as complicações mais severas. O SEDv difere dos restantes subtipos por estar associado a um mau prognóstico em virtude do risco de rutura arterial, aneurisma e/ou disseção, rutura uterina durante a gravidez e perfuração ou rutura gastrointestinal, podendo todas estas complicações conduzir a morte súbita.⁴⁴ Os doentes desconhecem, geralmente, o diagnóstico até que surge uma complicação grave, mais frequentemente uma rutura ou disseção arterial espontânea.⁴⁵ Deste modo, o SEDv requer um cuidado especial na sua abordagem, devendo ser diagnosticado atempadamente a fim de serem evitadas situações catastróficas para o indivíduo.

- **Epidemiologia**

O SEDv é uma forma rara e maligna do SED. As estimativas variam largamente com os estudos, mas pensa-se que possa constituir entre 5 a 10% de todos os casos de SED.⁴³ As divergências entre os valores devem-se, em parte, à elevada percentagem de novas mutações, sendo que cerca de 50% dos doentes apresentam casos esporádicos da doença.⁴⁶ Por outro lado, pelo facto de algumas famílias com SEDv serem identificadas apenas após complicações ou morte, é provável que indivíduos com fenótipos mais ligeiros não recorram aos serviços de saúde e, como tal, não sejam detetados.⁴⁷

As complicações graves do SEDv são raras durante a infância. Apesar disso, 25% dos doentes experimentam uma ou mais complicações até aos 20 anos de idade e mais de 80% sofrem pelo menos uma complicação até aos 40 anos.⁴⁵ A esperança média de vida é de cerca de 48 anos (2) e a idade média de diagnóstico é de 28,5 anos.⁴⁵ A rutura arterial é a causa de morte mais comum (70% dos casos).⁴⁵ A rutura intestinal, principalmente do cólon sigmóide, constitui cerca de 1/4 das complicações, mas raramente leva à morte.⁴⁶ Mulheres grávidas com SEDv exibem uma taxa de mortalidade de 15% devido a possíveis complicações vasculares durante a gravidez, particularmente no último trimestre.⁴²

- **Genética molecular e fisiopatologia**

O SEDv é uma doença de transmissão autossómica dominante causada por uma mutação de um dos alelos do gene COL3A1, localizado no braço longo do cromossoma 2 (2q24.3 – q31), que codifica o procolagénio tipo III.⁴² Este facto leva a uma alteração qualitativa ou quantitativa da proteína de colagénio tipo III, um componente importante da matriz extracelular cardíaca e vascular. As fibras de colagénio tipo III consistem numa hélice com 3 cadeias de colagénio alfa III.⁴⁸ No SEDv, sendo a maior parte das mutações num alelo do gene COL3A1, é produzido um efeito dominante negativo, o que faz com que o número de proteínas de colagénio tipo III normais seja reduzido para 1/8 do seu número habitual.^{44, 46}

Foram descritos 2 tipos de defeitos moleculares responsáveis por 2 formas de mutação do gene COL3A1. A maior parte (cerca de 2/3) consiste na substituição de um aminoácido por glicina nas sequências (Glicina – X – Y) na hélice tripla do COL3A1. A maior parte das restantes mutações afeta as junções de *splicing* dos exões da tripla hélice do COL3A1, resultando em fenómenos de *exon-skipping*. Todavia, parece não haver qualquer relação entre uma mutação específica e o tipo de complicação do SEDv.^{44, 46} Até 2010, foram identificadas mais de 500 mutações do COL3A1, comprovadas molecularmente, e quase 200 outras foram relatadas, sendo que cerca de 3-4% constituíam um subgrupo com mutações de haplo-insuficiência, em que a produção de proteínas normais de procolagénio III é reduzida para metade.⁴⁷ Nestes doentes, as complicações do SEDv são atrasadas em cerca de 15 anos e a esperança média de vida é superior.⁴⁷

Em famílias identificadas com base nas complicações clínicas, a penetrância do fenótipo do SEDv parece ser próxima de 100% com mutações *missense* ou *exon-skipping*, embora a idade na qual a mutação penetre possa variar.⁴⁷

- **Manifestações clínicas e diagnóstico**

O diagnóstico do SEDv baseia-se na clínica do doente e na história familiar, mas a sua confirmação através da identificação da mutação do COL3A1 é essencial. A análise sequencial do gene deteta 98% das mutações, podendo as restantes ser detetadas por amplificação de DNAc. A análise bioquímica do colagénio produzido por fibroblastos em cultura, após biópsia cutânea, pode demonstrar anomalias na produção de procologénio tipo III, a sua retenção celular, secreção reduzida e/ou mobilidade alterada em células de indivíduos nos quais não foi detetada mutação.⁴⁷

Clinicamente, o SEDv é reconhecido com base na presença de 2 em 4 critérios essenciais: rutura de vasos sanguíneos ou órgãos internos (p.e. útero e intestino), aparência facial característica, hematomas e equimoses fáceis e extensos e pele translúcida com veias visíveis (principalmente no tórax, ombros e abdómen). As artérias sistémicas, ricas em colagénio tipo III, principalmente as de grande e médio calibre, podem sofrer dilatação, rutura ou disseção, sendo que metade destas complicações envolve artérias torácicas ou abdominais.⁴⁶ Por outro lado, também pode ocorrer a rutura de órgãos ocos, como o intestino, principalmente o cólon sigmóide, ou o útero gravídico (ricos, também, em colagénio tipo III), ou mesmo pneumotórax recorrente.⁴² A hipermobilidade articular e a hiperextensibilidade cutânea, características típicas dos outros subtipos de SED, são incomuns no tipo vascular.^{43, 45} Outras características comuns aos indivíduos com SEDv são a aparência envelhecida da pele das extremidades, com marcadas rugas (acrogeria), a baixa estatura, o baixo peso e as características faciais (nariz estreito, lábios finos e olhos proeminentes com telangiectasias palpebrais).⁴³

Manifestações cardiovasculares:

As manifestações cardiovasculares constituem a causa de morte mais comum nos doentes com SEDv.⁴⁵ A rutura arterial pode ser precedida por um aneurisma, uma fístula arteriovenosa (como a carótido-cavernosa, comum nestes doentes) ou disseção, mas também pode ocorrer espontaneamente.

O diagnóstico das fístulas carótido-cavernosas baseia-se na existência de cefaleias, zumbidos e exoftalmia pulsátil.⁴⁵ O risco de disseção e rutura nasce da baixa espessura das camadas média e íntima, que potencia o *stress* na parede dos vasos.⁴⁹ Os segmentos arteriais mais afetados são, por ordem decrescente de frequência, as artérias viscerais abdominais, as artérias ilíacas, a aorta torácica e lombar, as artérias dos membros inferiores, as artérias carótidas, as artérias vertebrais, as artérias subclávias, as artérias pulmonares e as artérias cerebrais.⁴⁹ Todavia, podem ser afetadas artérias em qualquer localização. As anomalias vasculares geralmente são múltiplas e progressivas, sendo os aneurismas mais comuns, seguidos pela disseção e pela ectasia.⁴⁹ A maioria dos aneurismas são provavelmente “falsos aneurismas”, embora uma pequena percentagem de doentes exiba verdadeiros aneurismas fusiformes.⁴⁵ Algumas das complicações mais comuns decorrentes das diversas manifestações vasculares do SEDv incluem eventos hemorrágicos e enfartes parenquimatosos afetando as circulações cerebral, renal e esplénica.⁴⁹

Tal como a atual divisão em subgrupos, também os critérios de diagnóstico do SEDv foram estabelecidos em Villefranche, em 1997.⁴⁷ A combinação de quaisquer 2 critérios *major* é altamente específica para SEDv. Contudo, a confirmação do diagnóstico continua a ser recomendada, sendo abordada mais à frente. A presença de um ou mais critérios *minor* apoia o diagnóstico, mas não é suficiente para estabelecê-lo. A tabela nº6 apresenta os critérios de diagnóstico major e minor para SEDv.

Apesar do diagnóstico clínico, suportado pela história familiar do doente, ser bastante específico para o SEDv, o diagnóstico laboratorial deve ser efetuado para um diagnóstico definitivo e para um reconhecimento e tratamento mais precoce das complicações. Para a confirmação, é necessário demonstrar um défice quantitativo ou qualitativo nas proteínas de colagénio tipo III ou a identificação de uma mutação do gene COL3A1 por estudo genético molecular.⁴²

O diagnóstico bioquímico é um método bastante utilizado, analisando-se diretamente os fibroblastos em cultura, obtidos por biópsia cutânea, com migração anormal das cadeias na eletroforese de proteínas.⁴⁶

Também se pode recorrer à biologia molecular. A análise molecular direta do gene COL3A1 é difícil devido ao seu tamanho e à sua elevada heterogeneidade alélica, mas permite a caracterização exata da mutação.⁴³ Apesar da sua baixa sensibilidade (cerca de 60%), este teste é considerado o *gold standard* para o diagnóstico devido a uma especificidade muito elevada.⁵⁰

Dentro da análise histológica, é possível recorrer à microscopia ótica ou microscopia eletrónica. A observação de uma biópsia cutânea ao microscópio ótico não contribui muito para o diagnóstico, mas ocasionalmente pode revelar uma redução da espessura da derme, com grupos de colagénio dispersos.⁵¹ O estudo da ultraestrutura da matriz extracelular por microscopia eletrónica pode mostrar dilatação do retículo endoplasmático rugoso dos fibroblastos cutâneos e irregularidades no diâmetro das fibras de colagénio. Contudo, este método apresenta um número considerável de falsos negativos.⁵¹

- **Avaliação clínica**

Atualmente não existe consenso em relação à extensão apropriada da avaliação da doença após o diagnóstico. Como não se conhecem fatores que aumentem o risco de rutura intestinal, não se realiza, por rotina, uma avaliação invasiva do trato gastrointestinal aquando do diagnóstico de SEDv.⁴⁷ A avaliação vascular depende da idade do indivíduo e das circunstâncias em que o diagnóstico é feito. Devido ao risco de existência de disseção/aneurisma assintomático é comumente realizada uma visualização inicial da árvore arterial.⁴⁷

A imagiologia não-invasiva (Eco-Doppler, Tomografia Computorizada, Angiografia por Ressonância Magnética) é recomendada regularmente (3 a 6 meses) para vigilância de doentes com aneurismas ou disseções, com vista a avaliar o grau de expansão.⁴³ Exames invasivos (como angiografia ou endoscopia) são contraindicados em virtude do risco significativo de complicações vasculares, tais como hematoma do local da punção, laceração da parede arterial ou criação de um aneurisma devido à pressão da injeção do contraste.⁵² Deste modo, a relação risco/benefício de

qualquer procedimento invasivo deve ser ponderada e estes exames devem ser reservados para situações específicas, como o caso de uma embolização arterial ou colocação de um *stent* numa artéria sangrante.⁵³

Alguns autores, no entanto, não aconselham qualquer tipo de investigação ou vigilância após o diagnóstico de SEDv pelo facto de se adoptar uma abordagem conservativa independentemente dos resultados e da ansiedade gerada.⁵⁴

- **Tratamento**

Atualmente, a abordagem dos doentes com SEDv, para além da já referida deteção precoce das complicações, consiste apenas em terapêutica sintomática.⁴² As intervenções cirúrgicas decorrentes de rutura intestinal são necessárias e, geralmente, permitem salvar a vida do doente. As complicações perioperatórias relacionam-se com a friabilidade dos vasos e dos tecidos, podendo resultar em lacerações arteriais ou intestinais, fístulas, má cicatrização das feridas e deiscência das suturas.⁴²

O cirurgião vascular enfrenta frequentemente o dilema de reparar, ou não, um extenso aneurisma assintomático. A dificuldade da decisão baseia-se no facto de os doentes com SEDv apresentarem um espectro de doença muito heterogéneo, tanto podendo apresentar uma fragilidade excessiva dos tecidos como tolerar uma clampagem aórtica com reconstrução sem problemas significativos.⁴⁵ Apesar disso, é inegável a necessidade de evitar cirurgias eletivas dispensáveis que possam aumentar o risco de complicações para o doente. Quando a cirurgia é efetuada, a probabilidade de o cirurgião ser bem sucedido é maior quando está previamente ciente da condição do doente e das possíveis complicações associadas.⁴⁷

No caso de cirurgia intestinal, a recorrência de lacerações proximais ao local da perfuração original e o risco de complicações decorrentes das várias cirurgias levam alguns cirurgiões a

recomendar uma colectomia parcial, ou mesmo total, para evitar o risco de rutura intestinal recorrente.⁴⁷

Adicionalmente, os doentes com SEDv devem ter em conta algumas medidas gerais que podem influenciar positivamente o prognóstico: recorrer imediatamente ao serviço de urgência no caso de uma súbita e inexplicada dor; usar uma bracelete ou um cartão (como o passaporte europeu do SED) que explique a natureza da doença, as complicações, o grupo sanguíneo e o contacto do médico assistente; evitar atividade física intensa, prática de mergulho ou desportos de contacto; evitar medicação como ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou antagonistas da vitamina K.⁴⁵

- **Terapêuticas futuras**

Como referido anteriormente, não existe ainda um tratamento que previna as complicações do SEDv. Recentemente, desenvolveu-se uma tecnologia de interferência no RNA (RNAi), que permite o silenciamento da expressão pós-transcricional, que pode ser aplicada ao SEDv. Idealmente, pode ser conseguida a correção da mutação com o RNAi através de um alvo específico no gene COL3A1.⁵⁵ Prevê-se que esta técnica possa conduzir a uma possível cura do SEDv e possa facilitar o tratamento de outras doenças autossómicas dominantes.

Por outro lado, tem sido estudada a eficácia de um β -bloqueador cardioselectivo (β_1) com propriedades vasodilatadoras decorrentes de agonismo β_2 (celiprolol) na redução do risco de rutura/dissecção arterial.⁵⁶ Para já, os dados evidenciam uma redução no número de eventos arteriais no grupo de tratamento. Todavia, não é possível afirmar com certeza que existem benefícios inequívocos, uma vez que a randomização dos grupos de controlo e tratamento foi feita antes da caracterização das mutações, isto para além de os grupos diferirem em tamanho e distribuição etária⁵⁶, pelo que serão necessários mais estudos para determinar se existe, de facto, um efeito benéfico do celiprolol nos doentes com SEDv.

- **Gravidez e aconselhamento genético**

Mulheres grávidas com SEDv exibem uma taxa de mortalidade de cerca de 15% devido a possíveis complicações vasculares durante a gravidez, particularmente no último trimestre.⁴² Estas doentes necessitam de uma vigilância apertada durante o período antenatal, atendendo ao elevado risco de ruturas arteriais ou uterinas, não esquecendo o facto de o local da recorrência de uma rutura não poder ser previsto pela localização da ruptura original. A vigilância pode ser conseguida com uso de TC, RM ou TC de multi-detetores. É de considerar a realização de diagnóstico pré-natal através da análise do DNA extraído de células fetais obtido por coriocentese (cerca das 12 semanas de gestação) ou por amniocentese (entre 15 e 18 semanas de gestação), apesar destes procedimentos envolverem riscos obstétricos que não se podem desprezar.⁴³ A possibilidade de diagnóstico genético pré-implantação também pode ser considerada em famílias nas quais a mutação do COL3A1 foi identificada.⁴⁷ Todavia, apesar de todos estes riscos inerentes à evolução da gravidez, não há dados que provem uma diminuição da taxa de mortalidade com recurso à cesariana eletiva nestas mulheres.

Sendo uma família confrontada com um estudo genético positivo para SEDv, o aconselhamento genético é um ramo essencial da abordagem, tanto pela transmissão autossómica dominante (com 50% de probabilidade de uma mulher grávida com SEDv ter um filho afetado), como pelo carácter maligno desta condição.⁴³ Deve ser oferecida às famílias uma discussão acerca de temas como a contraceção, os riscos da gravidez em mulheres com SEDv, a abordagem de gravidezes não desejadas e a hipótese de inseminação artificial com espermatozóide de dador (quando o doente é do sexo masculino), assim como de adoção.^{43, 45}

Conclusão

A identificação precoce do doente com SMF, a prevenção das suas complicações, tanto através da terapêutica farmacológica como pela alteração do estilo de vida, e a intervenção cirúrgica constituem os principais meios de controlo deste síndrome. A prevalência estimada é de 1-2 para 10.000 recém-nascidos, com cerca de 3/4 dos casos com história familiar de SMF. A principal mutação responsável pelo SMF ocorre no gene da fibrilina-1 (FBN-1), um componente importante da matriz extracelular.

Os critérios de Ghent revistos são a base do diagnóstico do SMF, que é fundamentalmente clínico. O SMF afeta tipicamente os sistemas cardiovascular, esquelético e ocular, embora sejam as manifestações cardiovasculares as principais causadoras de morbilidade e mortalidade, nomeadamente a dilatação da aorta ascendente que pode resultar em disseção.

O uso de β -bloqueadores tem benefícios claros e deve ser implementado em todos os doentes com SMF, excetuando nas crianças, havendo ainda alguma controvérsia relativamente ao seu uso neste grupo. A associação de losartan à terapêutica com β -bloqueadores, com vista ao antagonismo TGF- β , tem-se mostrado uma opção viável nestes doentes. A sinalização TGF- β é, atualmente, um alvo terapêutico atrativo e esperam-se desenvolvimentos de novas terapêuticas farmacológicas. A cirurgia eletiva é efetuada para substituição da raiz da aorta (com ou sem preservação valvular) e está associada a menor mortalidade relativamente à reparação urgente da aorta ascendente. Deve ser oferecido aconselhamento genético aos casais em que um membro tenha SMF que desejem constituir família.

O SEDv é uma forma rara de SED, estimando-se que possa constituir entre 5 a 10% de todos os casos de SED. O SEDv é o subtipo de SED com pior prognóstico e com as complicações mais severas, estando o doente propenso a ruturas arterial, intestinal ou uterina espontâneas. Assim, a deteção precoce desta doença é essencial para melhoria do prognóstico. É causado por uma mutação

no gene COL3A1, que codifica as cadeias de procolagénio tipo III, um componente da matriz extracelular vascular, cutânea e de órgãos ocos.

O diagnóstico do SEDv baseia-se na clínica do doente e na história familiar, mas a sua confirmação através da identificação da mutação do COL3A1 é essencial.

Atualmente, o tratamento dos doentes com SEDv passa pela deteção precoce das complicações, por meio de métodos de diagnóstico não invasivos, e por terapêutica sintomática, embora algumas alterações do estilo de vida devam ser adotadas pelo doente.

A terapêutica com β -bloqueadores cardioselectivos (celiprolol) tem sido alvo de atenção por parte da comunidade científica e parece traduzir-se em benefício na redução do risco de rutura/dissecção arterial. Todavia, são necessários estudos adicionais que confirmem a real eficácia deste agente nos doentes com SEDv. Deve ser oferecido aconselhamento genético aos casais em que um membro tenha SEDv que desejem constituir família. As mulheres grávidas com SEDv são consideradas de alto risco (com uma taxa de mortalidade de cerca de 15%) e devem ser seguidas em centros especializados.

Bibliografia

- 1- McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. III. The Marfan syndrome. *J Chronic Dis*, 1955 Dec; 2(6): 609-44.
- 2- Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Gene*, 2007 Jul; 15(7): 724-733.
- 3- Alvarez J, Serra R. Unique and redundant roles of Smad3 in TGF-beta-mediated regulation of long bone development in organ culture. *Dev Dyn*, 2004; 230: 685-699.
- 4- Beighton P, De Paepe A et al. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*, 1998; 77: 31-37.
- 5- Karkos CD, Prasad V. Rupture of the abdominal aorta in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg*, 2000; 14: 274-7.
- 6- Pearson GD et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*, 2008; 118(7): 785-91.
- 7- Keane MG, Pyeritz RE. Medical Management of Marfan Syndrome. *Circulation*, 2008; 117: 2802-2813.
- 8- Pyeritz RE. Marfan Syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart*, 2009; 95: 173-175.
- 9- Williams A, Davies S et al. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart*, 2008; 94: 414-421.
- 10- Sakai LY, Keene DR et al. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem*, 1991; 266(22): 14763.
- 11- Faivre L et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*, 2007; 81: 454-466.
- 12- Pereira L, Gutierrez. Aspectos genéticos envolvidos em doenças da aorta. *Genética e coração*, 2004; 14 (3): 488-498.
- 13- Mizuguchi T et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 2004; 36: 855-860.
- 14- El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol*, 2009; 6: 771-786.
- 15- Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006; 312 (5770): 117-121.

- 16-Nataatmadja M, West J et al. Overexpression of transforming growth factor-beta is associated with increased hyaluronan content and impairment of repair in Marfan syndrome aortic aneurysm. *Circulation*, 2006; 114: 1371-1377.
- 17-Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*, 2007; 17(3):252-258.
- 18-Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I et al. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*, 2010; 7, 256-265.
- 19-Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010; 47:476.
- 20-Attias D, Stheneur C, Roy C et al. Comparison of Clinical Presentations and Outcomes Between Patients With TGFBR2 and FBN1 Mutations in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Circulation*, 2009; 120: 2541-2549.
- 21-Takeshi M, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet*, 2007; 52: 1-12.
- 22-Mimoun L, Detaint D, Hamroun D et al. Dissection in Marfan syndrome: the importance of the descending aorta. *Eur Heart J*, 2011; 32 (4): 443-449.
- 23-Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*, 2005; 366(9501):1965-76.
- 24-Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 2007; 15(7):724-733.
- 25-Lang RM et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1440-1463.
- 26-Reed CM, Richey PA et al. Aortic dimensions in tall men and women. *Am J Cardiol*, 1993; 71: 608-610.
- 27-Wright M, Connolly H et al. Management of Marfan syndrome and related disorders; In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2013..
- 28-Hiratzka LF, Bakris GL et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 2010; 121(13): e266.
- 29-Von Kodolitsch Y, Robinson P. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*, 2007; 93(6): 755-760.

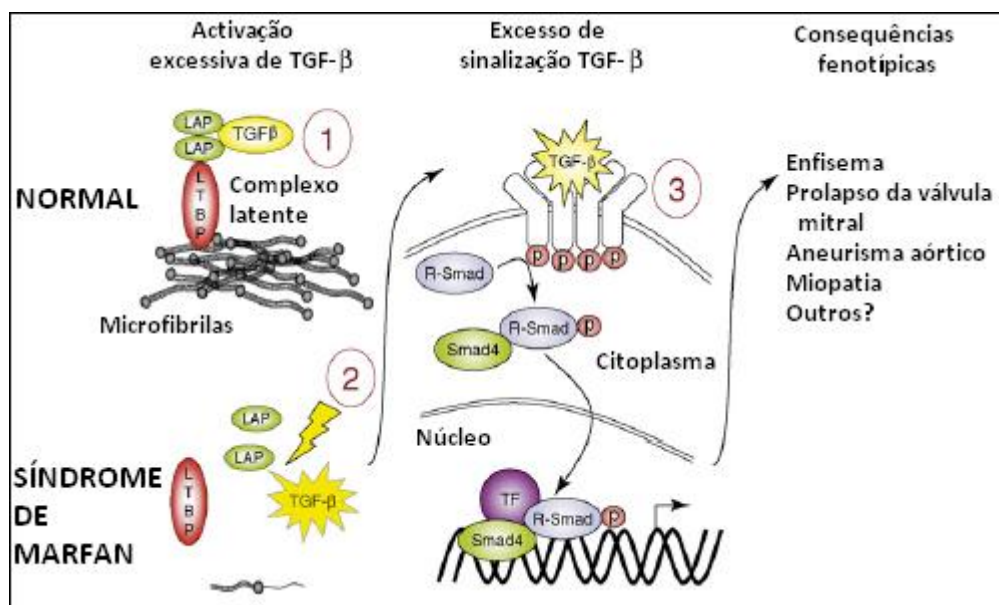
- 30-National Marfan Foundation NMF PAB Endocarditis Prophylaxis Guidelines, 2007 [online], <http://www.marfan.org/marfan/2565/NMF-PAB-endocarditis- Prophylaxis-Guidelines--2007>.
- 31-Shores J, Berger KR et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1335-1341.
- 32-Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I et al. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews Cardiology*, 2010; 7: 266-276.
- 33-Rossi-Foulkes R, Roman MJ et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *AM J Cardiol*, 1999; 83(9): 1364.
- 34-Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JG et al: Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart*, 1999; 82: 499-504.
- 35-Gott VL et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1307-1313.
- 36-Bassano C, De Matteis GM, Nardi P et al: Mid-term follow-up of aortic root remodelling compared to Bentall operation. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2001; 19: 601-605.
- 37-Cameron DE et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1344-1349.
- 38-David TE, Armstrong S et al. Long-term results of aortic valve-sparing operations in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009; 138: 859-864.
- 39-Milewicz DM, Dietz HC et al. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*, 2005; 111: e150-e157.
- 40-Abdul-Hussein H et al. Doxycycline therapy for abdominal aneurism: improved proteolytic balance through reduced neutrophil content. *J Vasc Surg*, 2009; 49: 741-749.
- 41-Lind J, Wallenburg HCS. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*, 2001; 98: 28-35.
- 42-Watanabe A, Shimada T. The Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome. *J Nippon Med Sch*, 2008; 75(5):254-261.
- 43-Germain DP. Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. *Orphanet J Rare Dis*, 2007; 2: 32.
- 44-Watanabe A, Kosho T, Wada T et al. Genetic aspects of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDSIV) in Japan. *Circ J*, 2007; 71(2):261-265.
- 45-Oderich GS, Panneton JM, Bower TC et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: A 30-year experience. *J Vasc Surg*, 2005; 42(1):98-106.
- 46-Pepin MG, Schwarze U, Superti-Furga A et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos Syndrome type IV, the Vascular type. *N Engl J Med*, 2000; 342:673-680.

- 47-Pepin MG, Byers PH. Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. GeneReviews. 1999 (Updated 2011).
- 48-Caglayan A O, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009; 35 (6): 931-940.
- 49-Massimo Zillocchi, Macedo TA, Oderich GS. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Imaging Findings. *AJR*, 2007; 189:712-719.
- 50-Pyeritz R. Ehlers-Danlos syndrome. Editorial. *N Engl J Med*, 2000; 730-732.
- 51-Ong K-T, Plauchu H, Peyrol S. Ultrastructural scoring of skin biopsies for diagnosis of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Virchows Arch*, 2012; 460: 637-649.
- 52-Rebelo M, Ramos L, Lima J. Ehlers-Danlos syndrome type IV in association with a (c.970G>A) mutation in the COL3A1 gene. *Acta Med Port*, 2011;24(6): 1079-86.
- 53-Mattar SG, Kumar AG et al. Vascular complications in Ehlers-Danlos syndrome. *Am Surg*, 1994; 60: 827-831.
- 54-Bergqvist D. Ehlers-Danlos type IV syndrome: a review from a vascular surgical point of view. *Eur J Surg*, 1996; 162: 163-170.
- 55-Grimm D, Kay MA. Therapeutic application of RNAi: is mRNA targeting finally ready for prime time? *J Clin Invest*, 2007; 117: 633-641.
- 56-Ong KT, Perdu J et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2010; 376(9751):1476-1482.

Apêndice

Lista de Figuras

Figura nº1: Modelo da regulação normal do TGF- β pelas microfibrilas e perturbações associadas com a deficiência de microfibrilas no SMF.

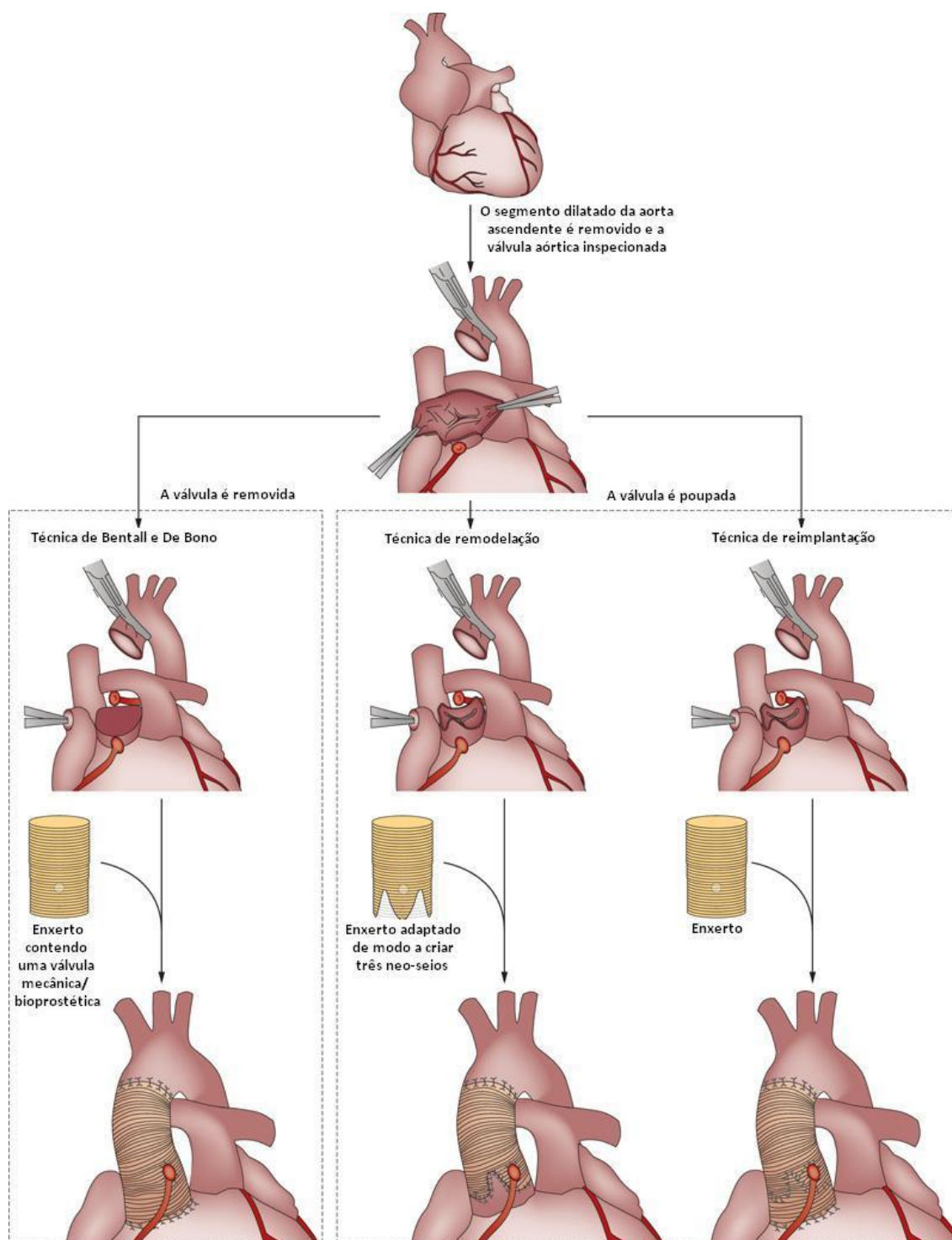


Retirado e adaptado de: Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment *Curr Opin Genet Dev*, 2007; 17(3):252-258.

LAP – Peptídeo latente associado; LTBP – Proteínas latentes de ligação ao TGF- β ; TF – Factores de transcrição;

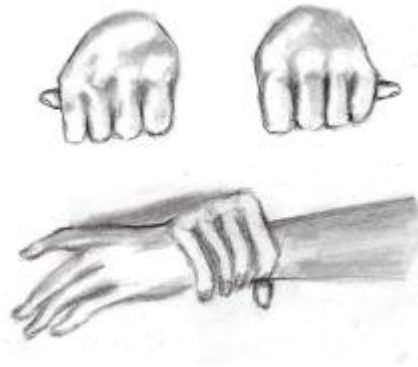
Smad4 – Proteína Smad; R-Smad – Proteínas Smad activadas por receptor.

Figura nº2: Técnicas cirúrgicas profiláticas usadas nos doentes com SMF.



Retirado e adaptado de: Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I et al. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews Cardiology*, 2010; 7: 266-276.

Figura nº3: Sinais do polegar e do pulso.



Retirado e adaptado de Rafaela Teles (Tese de Mestrado 2008) (autorizado).

Figura nº4: *Pectus carinatum* e *pectus excavatum*.



Retirado de: <http://risen-wind.blogspot.pt/2008/02/pectus-excavatum-e-pectus-carinatum.html>,
<http://www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Pediatric-Surgery/Treatment/Treating-Pectus-Excavatum.aspx>

Lista de Tabelas

Tabela nº1: Diagnósticos diferenciais de Síndromes de Marfan ou Ehlers-Danlos (devido ao envolvimento cardiovascular).

Diagnóstico diferencial	Características similares ao SMF	Características discriminatórias
Síndrome de Loeys-Dietz	Aneurisma/dissecção aórtica	Úvula bífida / fenda palatina, tortuosidades arteriais, aneurismas arteriais / aórticos difusos, craniossinostose, pé boto, instabilidade da coluna cervical, pele fina e aveludada, equimoses fáceis
Fenótipo MASS	Prolapso da válvula mitral, dilatação da aorta (ligeira)	Diâmetro da raiz da aorta: $Z < 2$; sem ectopia do cristalino
Síndrome do prolapso da válvula mitral	Prolapso da válvula mitral, pectus excavatum, escoliose, aracnodactilia (ligeira)	Sem alargamento da raiz da aorta; sem ectopia do cristalino
Aracnodactilia contratural congénita	Aparência marfanóide, aracnodactilia, cifose / escoliose, discreto alargamento dos seios de Valsalva	Contratura das grandes articulações (joelhos e tornozelos) ao nascimento, contraturas em flexão das articulações interfalângicas proximais (camptodactilia), ausência de dissecção ou ruptura aórtica
Síndrome de aneurisma e dissecção aórtica torácica familiar	Aneurisma/dissecção aórtica	<i>Livedo reticularis</i> , sem manifestações esqueléticas típicas do SMF
Síndrome de tortuosidade arterial	Aneurisma aórtico	Tortuosidade arterial generalizada, estenoses arteriais, dismorfismo facial

Síndrome de Stickler (artrooftalmopatia hereditária)	Aparência marfanóide, prolapso da válvula mitral, retrognatia	Degenerescência do vítreo, descolamento da retina, glaucoma de ângulo aberto, cataratas em idade precoce, deficiência auditiva
Válvula aórtica bicúspide congênita com aortopatia associada	Aneurisma da aorta ascendente, escoliose, deformidade da caixa torácica (em alguns doentes)	Válvula aórtica bicúspide, sem outras características do SMF. A dilatação aórtica geralmente é máxima ou exclusiva acima da junção sinotubular
Coartação da aorta com alargamento associado da aorta ascendente	Dilatação aórtica	Coartação da aorta

Retirado e adaptado parcialmente de: Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010; 47:476.

Tabela nº2: Critérios da Nosologia de Ghent revistos.

<p>I - Na ausência de história familiar de SMF, a presença de qualquer dos critérios seguintes possibilita o diagnóstico de SMF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critério aórtico (diâmetro aórtico com $Z \geq 2$ ou dissecção da raiz da aorta) e ectopia do cristalino; • Critério aórtico (diâmetro aórtico com $Z \geq 2$ ou dissecção da raiz da aorta) e uma mutação do FBN-1; • Critério aórtico (diâmetro aórtico com $Z \geq 2$ ou dissecção da raiz da aorta) e um score sistémico ≥ 7 (ver tabela nº3);
--

- Ectopia do cristalino e uma mutação do FBN-1 num indivíduo com aneurisma aórtico.

Nota: Z-score

O diâmetro é medido por Ecocardiografia Transtorácica, no final da diástole, nos níveis do anel aórtico, seios de Valsalva, junção sinotubular e porção tubular da Aorta Ascentente. Dilatação aórtica é definida como um diâmetro normalizado superior à média mais 2 desvios-padrão ($z\text{-score} \geq 2$).

II - Na presença de história familiar de SMF, a presença de qualquer dos critérios seguintes possibilita o diagnóstico de SMF:

- Ectopia do cristalino
- Score sistémico ≥ 7 (ver tabela nº3)
- Critério aórtico (diâmetro aórtico com $Z \geq 2$ em indivíduos com mais de 20 anos de idade, $Z \geq 3$ em indivíduos com menos de 20 anos de idade ou dissecção da raiz da aorta).

Retirado e adaptado de: Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010; 47:476.

Tabela nº3: Critérios da Nosologia de Ghent revistos – score sistémico (um score ≥ 7 indica envolvimento sistémico).

- Sinais do polegar e do pulso: 3 pontos (sinais do polegar ou do pulso: 1 ponto) (figura nº3);
- *Pectus carinatum*: 2 pontos (*pectus excavatum* ou assimetria da caixa torácica: 1 ponto) (figura nº4);
- Pé boto: 2 pontos (pé plano: 1 ponto);
- Pneumotórax: 2 pontos;
- Ectasia dural: 2 pontos;
- Protrusão acetabular: 2 pontos;
- Diminuição do *ratio* segmento superior/segmento inferior (*ratio* varia com a idade e a raça) e envergadura superior à altura (*ratio* $> 1,05$) e sem escoliose severa: 1 ponto;
- Escoliose ou cifose toracolumbar: 1 ponto;
- Diminuição da extensão do cotovelo ($\leq 170^\circ$ em máxima extensão): 1 ponto;
- Características faciais (pelo menos 3 das seguintes 5: dolicocefalia (índice cefálico reduzido ou *ratio* largura/comprimento reduzido), enoftalmia, fissuras palpebrais inferiores, hipoplasia malar, retrognatia): 1 ponto;
- Estrias cutâneas: 1 ponto;
- Miopia > 3 dioptrias: 1 ponto
- Prolapso da válvula mitral: 1 ponto.

Retirado e adaptado de: Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010; 47:476.

Tabela nº4. Manifestações cardiovasculares do Síndrome de Marfan.

Lesão	Frequência	Sintomatologia	Complicações	Notas
Dilatação da raiz da aorta	60-80%	Não provoca sintomas	Dissecção aórtica Insuficiência da válvula aórtica	Dissecção rara em crianças <10 anos
Dilatação da artéria pulmonar	76%	Não provoca sintomas	Dissecção rara	
Prolapso mitral/calcificação anular	52-68%	Palpitações Dispneia	Arritmias Endocardite	
Dilatação da aorta descendente		Não provoca sintomas	Dissecção aórtica	Raro na infância
Elasticidade anormal da aorta	80-100%	Não provoca sintomas	Aumento da rigidez vascular	Aumenta o risco de dissecção
Prolapso da válvula tricúspide	4% 36% no tipo infantil	Não provoca sintomas, excepto se grave	Pode evoluir e necessitar de correcção	
Disfunção do ventrículo esquerdo	100%	Dispneia Menor tolerância ao esforço	Disfunção diastólica evolui para sistólica	
Arritmias	Até 30%	Palpitações Dor torácica	Morte súbita	

Retirado e adaptado de: Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart, *Arch Dis Child*, 2007; 92(4): 351-6.

Tabela nº5: Classificação dos subtipos de SED.

Nova classificação Villefranche (1997)	Antiga Classificação Berlim (1988)	Padrão de transmissão	Gene/defeitos bioquímicos	MIM #
Clássico	I	AD	COL5A1,	130000
	II		COL5A2	130010
Hipermobilidade	III	AD	Desconhecido	130020
Vascular	IV	AD	COL3A1	130050
Cifoescoliose	VI	AR	Défice de hidroxílase da lisina	225400
Arthrocalasia	VIIA, VIIB	AD	COL1A1, COL1A2	130060
Dermatosparaxis	VIIC	AR	N-peptídase do colagénio tipo I	225410
Outros	V	XR		305200
	VIII	AD		130080
	X	AR		225310
	XI	AD		147900

Retirado e adaptado de: Watanabe A, Shimada T. The Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome. *J Nippon Med Sch*, 2008; 75(5):254-261.

AD – autossómica dominante, AR – autossómica recessiva, XR – recessiva ligada ao X.

MIM# - número no catálogo mendeliano de transmissão no homem

Tabela nº6: Critérios de diagnóstico major e minor para SEDv.

<p><u>Critérios de diagnóstico <i>major</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ruptura arterial;• Ruptura intestinal;• Ruptura uterina durante a gravidez;• História familiar de SEDv.
<p><u>Critérios de diagnóstico <i>minor</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Pele fina e translúcida (principalmente no peito e abdómen);• Hematomas/equimoses fáceis (espontâneas ou secundárias a trauma mínimo);• Fácies característico (lábios finos, queixo pequeno, nariz estreito, olhos grandes);• Acrogeria;• Hiper mobilidade das pequenas articulações;• Ruptura tendínea/muscular;• Varices de instalação prematura;• Fístula carótidocavernosa;• Pneumotórax/Pneumohemotórax;• Luxação/subluxação crónica de articulações;• Luxação congénita da anca;• Pé boto;• Recessão gengival.

Retirado e adaptado de: Watanabe A, Shimada T. The Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome. *J Nippon Med Sch*, 2008; 75(5):254-261.

Agradecimentos

Como o êxito de qualquer projeto não depende exclusivamente de quem o assina, agradeço a todos os que, de alguma forma, me apoiaram e contribuíram para a elaboração deste trabalho:

O Professor Doutor Manuel Vaz da Silva, meu orientador, pela ajuda e disponibilidade;

Os meus pais, Ernesto Alexandre e Iracema Alexandre, o meu irmão, Rui Alexandre, e a minha namorada, Isabel Pereira, pela compreensão, pelo apoio e por terem escutado todas as minhas lamentações;

E aos membros do Centro de Educação Médica da FMUP, nomeadamente a Professora Doutora Maria Amélia Ferraz pela formação proporcionada com vista à elaboração deste trabalho.

Anexo

Normas da Revista Portuguesa de Cardiologia

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional).

Primeira página

- Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.
- Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)
- Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.
- Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.
- Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).
- Resumo estruturado
- O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes:
 - a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida). Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato ‘superscript’, de acordo com a ordem de entrada no texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.